

Emne: Diagnostik af Tuberkulose	Dato: 25.10.2009	Retningslinje nummer:
	Revision: 25.10.2011	Sider: 5
Udarbejdet af: Anders Løkke, Ole Hilberg og Niels Seersholm		

1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

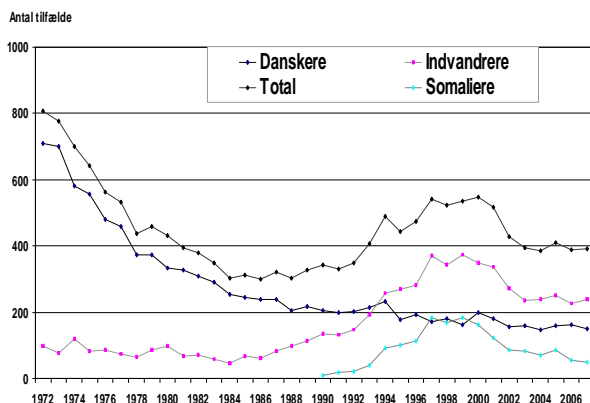
Tuberkulose (TB) er en samlebetegnelse for infektioner forårsaget af den humanpatogene bakterie *Mycobacterium tuberculosis* (MT).

TB er en klinisk diagnose og behandling kan derfor iværksættes alene på klinik. Aktiv TB uden bakteriologisk verifikation forekommer ved såvel lunge TB som ekstrapulmonal TB. Baggrunden herfor er dels at diagnosen ofte stilles tidligt i sygdomsforløbet mens der kun er få bakterier, dels tilfælde med få eller ingen undersøgte prøver, for små og/eller for dårlige prøver samt for lang transporttid af prøvemateriale.

Andelen af TB tilfælde bekræftet ved dyrkning er faldet fra 85% i 1995-1999 til 77% i 2006.

Incidensen af TB i Danmark (DK) er 7,8 per 100.000 indbyggere og har været faldende siden 1998, hvor 550 tilfælde af TB blev anmeldt. I 2006 blev der anmeldt 377 tilfælde af TB.

Anmeldte TB-tilfælde, 1972-2007



Figur 1: Antal anmeldte TB-tilfælde i Danmark fra 1972-2007.

Ca. 2/5 af tilfældene findes blandt etniske danskere og 3/5 blandt indvandrere. Faldet er primært sket blandt indvandrere, især somaliere, mens incidensen har været næsten konstant hos etniske danskere.

Af etniske danskere med TB har mere end 80% lungefokus, mens det kun er tilfældet hos ca. 60% af indvandrere. Uden for lungerne er de hyppigste lokaliseringer i lymfeknuder, nyrer, urinveje, mave-tarmkanal, knogler, led, centralnervesystem, hud og underhud, men alle organer kan involveres.

1.2 ÆTIOLOGI

Smitte med TB, også kaldet primær infektion, sker ved inhalation af MT, som optages og opformeres i alveolære makrofager hvilket som hovedregel ikke medfører symptomer. Samtidig hermed sker en spredning til regionale lymfeknuder og evt. hæmatogen spredning (kaldet miliær TB) til fjerne foci.

Processen bremses immunologisk efter 6-8 uger, hvor der udvikles en granulomatøs inflammation omkring bakterierne, som begrænser infektionen til nogle få overlevende bakterier centralt i granulomet. Man har nu en latent infektion.

Latent infektion defineres som en infektion med MT visende sig ved en prædefineret, positiv hudtest med tuberkulin (Mantoux) og/eller en positiv interferon- release assay (IGRA) test uden tegn på klinisk eller radiologisk aktiv sygdom.

Latent TB kan blusse op og blive til aktiv TB-sygdom på et senere tidspunkt. Hos nyligt smittede er risikoen 5-10% i løbet af livet. Af disse vil 50% blive syge indenfor de første 2-3 år - evt. i direkte forlængelse af primærinfektionen.

Ubehandlet medfører lunge-TB døden hos 50% indenfor to år. Nogle patienter med aktiv TB kan helbrede sig selv og blive raske, men med risiko for reaktivering på et senere tidspunkt. Enkelte patienter vil have kronisk, aktiv tuberkulose gennem en længere periode. Sandsynligvis spiller endnu ikke klarlagte immunologiske forhold hos det enkelte individ den væsentligste rolle for modtagelighed og risiko for aktivering af latent TB.

Det er udelukkende lungetuberkulose, som er smittefarlig og for praktiske formål er det kun, hvis der påvises syrefaste stave ved direkte mikroskopi.

Jo mere man hoster, jo mere smitter man. I praksis skal man have været i tættere kontakt med en smittefarlig person, dvs. i mindre end 1 meters afstand i mere end 8 timer, for at det udgør en signifikant risiko.

Fra epidemiologiske undersøgelser vides, at den reelle transmission af MT varierer ganske meget. Blandt voksne vil op mod 30 % af husstandskontakter smittes.

Børn og immun-kompromitterede (f.eks. HIV-positive, organtransplanterede, anti-TNF-behandling, corticosteroid-behandling > 15 mg/dag i > 2-4 uger, malignitet) smittes lettere end voksne og er i øget risiko for at progrediere fra latent til aktiv TB.

I Danmark ses udvikling af TB hos ca. én sundhedsperson pr. år på grund af erhvervs-mæssig smitte (år 2000-2008).

Generelt er den kliniske manifestation af aktiv TB broget. Symptomerne kan være få og ukarakteristiske eller helt mangle. Der kan være træthed, hoste, opspyt (eventuelt med blod), nattesved, feber og vægttab. Uden for lungerne kan der være symptomer fra det afficerede organ f.eks. lymfeknudesvulst (nogen gange med såkaldt +kold+absces, dvs. uden væsentlig smerte, rødme og varme), knogle- og ledsmerter, sår i huden, fistler, meningitissymptomer, krampeanfald og hemi- eller parapareser. TB kaldes også +den store imitator+, fordi symptombilledet kan minde om en stor gruppe af andre sygdomme.

1.3. UDREDNING

Mikroskopi og dyrkning er hjørnestenene ved diagnostik af aktiv TB, resistensbestemmelse og monitorering af TB-behandling.

Sikker diagnose stilles ved dyrkning af MT fra relevant materiale.

1.3.1. *Tentativ diagnose stilles ved:*

Påvisning af syre-alkoholfaste stave.

- Polymerase chain reaction (PCR) positiv for MT.
- Typiske histologiske forandringer.
- Typisk klinik.
- Positiv tuberkulin hudtest (Mantoux).
- Positiv IGRA (T-spot eller QuantiFeron).

1.3.2. *Mikroskopi og dyrkning*

Hvis rtg. af thorax giver mistanke om TB sendes ekspektorat x 3 til Statens Seruminstitut (SSI) til mikroskopi og dyrkning (første ekspektorat kan evt. undersøges med PCR-teknik). Samtidig sendes haste-ekspektorat til den lokale mikrobiologiske afdeling til direkte mikroskopi for syre- og alkoholfaste stave til vurdering af smitterisiko. Mikroskopi af ekspektorat påviser ca. 60% af de prøver, der senere bliver positive ved dyrkning. Prøver fra TB patienter indeholder typisk få bakterier sammenlignet med andre infektionssygdomme, hvorfor god prøve kvalitet og tilstrækkelig ekspektoratmængde er afgørende.

Hvis pt. ikke ekspektoreres gøres ventrikelskyllning x 3 eller bronkoskopi med bronkoalveolær lavage (BAL).

Dyrkning er en forudsætning for at kunne udføre resistensbestemmelse, men er *tidligst* positiv efter 2-4 uger og negativt svar foreligger først efter 8 uger. Dette skyldes bakteriernes lange delingstid.

Ved TB med kavernedannelse udskilles store mængder bakterier (+åben TB+), og prøver er oftest positive ved direkte mikroskopi.

Biopsimateriale fra glandler/operationer med TB-suspekte fund sendes til mikroskopi og dyrkning (SSI). Mikroskopipræparater kan i nødstilfælde analyseres med PCR-teknik for MT.

Urin sendes kun til mikroskopi og dyrkning ved mistanke om miliær/multifokal urinvejs-TB (steril pyuri).

Knoglemarv og leverbiopsi kan sendes ved mistanke om miliær TB.

Fæces sendes ved mistanke om tarm-TB. Spinalvæske sendes ved mistanke om CNS-TB.

Ved TB-pleuritis er pleuravæsken kun positiv hos 25% selv ved gentagne dyrkninger. Dyrkning af pleurabiopsi er næsten 100% diagnostisk.

NB! Prøver til mikroskopi og dyrkning *må ikke* tilsættes formalin, da eventuelle bakterier i prøven herved dræbes.

Opdaterede anbefalinger vedrørende prøvemateriale, forsendelse mv. findes på www.ssi.dk/haandbog.

1.3.3. *PCR-undersøgelse*

Påvisning af DNA fra MT:

Metoden er valideret på undersøgelse af ekspektorat, har høj specificitet samt sensitivitet og er positiv i ca. 85% af de prøver, der senere bliver positive ved dyrkning. Prøvesvar foreligger inden for få dage.

Undersøgelsen bestilles særskilt og bør anvendes på særlig indikation, men ikke rutinemæssigt. PCR kan også anvendes, hvis man mistænker at de syre-alkohol-faste stave ikke er MT. PCR vil i givet fald være negativ. PCR-metoden kan ikke skelne mellem levende og døde TB-bakterier og kan derfor ikke anvendes til kontrol af behandlingsforløb eller til afgørelse af evt. behandlingssvigt. Testen kan være positiv op til 4 år efter endt behandling.

1.3.4. *Billeddiagnostik*

Røntgen af thorax tages på alle patienter - også ved ekstrapulmonal TB.

Røntgenfotografering af smittefarlige tuberkulosepatienter foregår på afd.

Andre former for billeddiagnostik såsom CT-scanning, ultralydsundersøgelser og MR-scanning kan komme på tale ved specielle indikationer. Knoglefoci påvises bedst ved MR-scanning.

1.3.5. *Histologi*

Påvisning af epithelioidcelle-granulomer med central nekrose og eventuelle kæmpeceller, nogle gange med syre-alkohol-faste stave, taler for tuberkulose, men ses også ved sygdom forårsaget af andre mykobakterier. Tilsvarende histologiske forandringer kan ses ved sarkoidose, som fremmedlegemereaktion samt ved Mb. Crohn.

1.3.6. *Tuberkulintest (Mantoux)*

Anvendes primært ved mistanke om smitte eller infektion med MT, som led i miljøundersøgelse og inden BCG-vaccination.

Prøven sættes intrakutant, typisk på venstre underarms dorsalside, og aflæses 48-96 timer efter prøvens anlæggelse, sædvanligvis efter 72 timer. Der anvendes 0,1 ml rensset tuberkulin 2 TU (SSI).

Reaktionen aflæses på tværs af armen og angives i millimeter induration. Omgivende rødme og/eller ødem anføres ikke, men bulladannelse gør.

Ved tuberkulinprøve kan man ikke sikkert skelne mellem reaktioner efter BCG-vaccination, infektion med atypiske mykobakterier eller med TB.

1.3.6.1. Reaktion på tuberkulin:

Hos en person, der ikke er sensibiliseret over for MT, ses reaktion på 0-1 mm.

Positiv reaktion:

- \approx 6 mm hos uvaccinerede.
- \approx 12 mm hos vaccinerede.

Tuberkulinreaktion og påvisning af smitte:

- Der går ca. 8 uger fra TB-smitte til positiv tuberkulintest.
- En person der er smittet vil have positiv tuberkulintest i mange år, evt. resten af livet.
- Undtaget er immundefekte, herunder prednisolon-behandling og meget syge.

Tuberkulinprøven har meget begrænset værdi i TB-diagnostik, men kan være en hjælp i tvivlstilfælde hos uvaccinerede, og kan supplere de mikrobiologiske undersøgelser samt anvendes ved miljøundersøgelser og før behandling med TNF- blokerende lægemidler.

Sensitiviteten er 71%, som er på niveau med IGRA-tests.

1.3.7. Interferon- release assays (IGRA)

Metoden er baseret på en blodprøve. Hepariniseret blod tilsættes MT specifikke antigener og inkuberes ved 37°C i 12 timer. Hvis patienten huser levende MT bakterier - uden nødvendigvis at være klinisk syg - vil immunspezifiske T lymfocytter producere interferon- og mængden heraf bestemmes efterfølgende i en ELISA test.

Testen har høj specificitet overfor MT og kan, modsat tuberkulintest, skelne mellem MT, atypiske mykobakterier og BCG-vaccination.

Den vigtigste anvendelse er til smitteopsporing hos BCG-vaccinerede individer, hvor den er særdeles velegnet pga. sin høje sensitivitet på 76-94%. (jf. TB- behandlingsinstruks).

IGRA-tests har meget begrænset værdi i diagnosticering af aktiv TB.

I Danmark kan man aktuelt få udført følgende IGRA-tests: T-spot (Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus) og/eller QuantiFeron (Statens Serum Institut).

1.3.8. Laboratorieprøver

Blodprøver er uden diagnostisk værdi i forbindelse med TB.

Før behandlingsstart tages:

Hæmatologi, elektrolytter, kreatinin, levertal, Ca²⁺, CRP, glucose.

NB! Husk altid HIV-test inkl. mundtligt tilsagn fra pt.

1.3.9. TB Meningitis

Ved TB-meningitis er lymfocytose, lavt glukoseindhold og højt proteinindhold i spinalvæske karakteristisk, men kan også ses ved Listeria meningitis. Spinalvæske skal sendes til mikroskopi og dyrkning for MT.

Ved mistanke om TB-meningitis er der indikation for akut lumbalpunktur og akut behandlingsopstart suppleret med steroid.

1.4 ANMELDELSE AF TB

Alle tuberkulosestilfælde skal anmeldes straks når diagnosen stilles og/eller behandling påbegyndes, til SSI og embedslæge. Embedslæge skal informeres pr. telefon/fax ved TB i børneinstitution og ved behandlingssvigt pga. manglende compliance.

1.5. SMITTEOPSPORING

Behandling af patienter med tuberkulose (index-patienter) omfatter (udover den medicinske behandling, jf. særskilt instruks) en grundig vurdering af patientens smitteforhold og mulige smitekilder i dennes miljø. Smitteopsporing er embedslægernes ansvar og foregår i tæt samarbejde med lungeklinikkerne i de enkelte regioner.

Formålet er at:

- É Finde smitekilden.
- É Finde andre, som er blevet smittet af smitekilden.
- É Finde personer, som er blevet smittet af index-patienten.
- É Bryde smittekæden.

Alle TB-patienter er på et eller andet tidspunkt blevet smittet - eventuelt mange år før symptomdebut, hvorfor smitteopsporing hos voksne med TB relativt sjældent kan påvise en smitekilde.

Ved børn er TB tegn på nylig smitte, og smitekilden kan derfor næsten altid findes, såfremt smitten har fundet sted i Danmark. Smittespredning foregår primært i nærmiljøet.

Husstandskontakter er mest udsatte, og man regner med at op mod halvdelen af husstandskontakter til smittefarlige TB-patienter vil være smittede efter 3 mdr.

Smittorisikoen for andre daglige kontakter er klart mindre, men de kan antalsmæssigt udgøre den største del af de smittede.

Endelig kan helt tilfældige daglige kontakter smittes med TB, om end risikoen herfor er lav, men antallet af disse personer kan være betydeligt, og de kan være yderst vanskelige/umulige at identificere.

Der udfærdiges en liste med navn, CPR-nr. og adresse på husstandskontakter og tilsvarende nære kontakter, som har været eksponerede under patientens sygdom og/eller indtil 3 måneder før. Disse kontaktes og tilbydes undersøgelse for TB.

Princippet i smitteopsporing er at begynde med de tætteste kontakter, som typisk er husstanden, og, afhængig af hvor mange smittede man finder, sprede undersøgelserne ud til mere perifere kontakter.

Alle berørte personer skal naturligvis informeres grundigt om baggrunden for undersøgelsen, formål, risici etc.

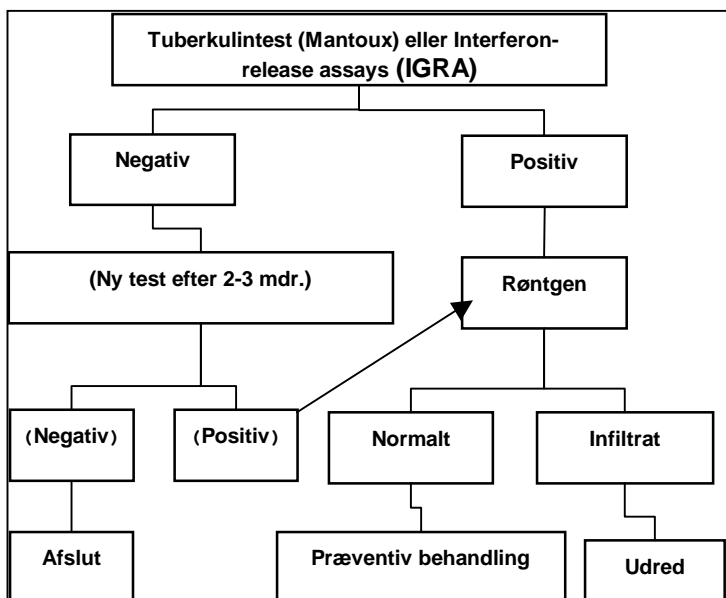
Sædvanligvis koncentrerer man indsatsen for smitteopsporing i følgende områder:

- Husstand.
- Skoler, småbørnsinstitutioner.
- Arbejdspladser.
- Fængsler.
- Andet (herberg, værtshuse m.m.).

Undersøgelse af kontaktpersoner afhænger af sværhedsgraden af tuberkulose hos indexpatienten, smitterisiko, diagnositidspunktet og kontaktintensitet. Oplysninger herom skal derfor fremgå af kontaktpersonens journal tillige med oplysninger om indexpatientens navn og CPR-nr. Undersøgelse af husstand og miljøer, som sidestilles med husstand (f.eks. fængsler), starter med det samme.

Øvrige miljøer kan vente 2-3 måneder, fordi tuberkulintest og/eller IGRA først er positiv 2-3 måneder efter smitte.

Af psykologiske grunde kan det dog være nødvendigt at starte undersøgelse med det samme (f.eks. TB-udbrud på skoler eller i småbørnsinstitutioner), men undersøgelse skal gentages efter 2-3 måneder hos de personer, som i første omgang er fundet negative.



Figur 2: Flowchart for TB-smitteopsporing af relevante personer.

Hvis tuberkulintesten udføres af trænet personale, er den ligeværdig med IGRA hos uvaccinerede personer, mens IGRA klart er at foretrække hos BCG-vaccinerede. Sidstnævnte patientgruppe kan ofte afsluttes, hvis IGRA er negativ.

Alle relevante personer udredes i henholdt til figur 2, dog med ovennævnte forbehold omkring tidspunkt for tuberkulin/IGRA-test. Endelig kan det komme på tale at undersøge udvalgte personer/udsatte grupper alene med klinisk undersøgelse og røntgen af lungerne efter 2-3 måneder med det formål at finde smitekilden.

Personer med positiv tuberkulintest/IGRA skal tilbydes forebyggende behandling (jf. TB-behandlingsinstruks). Man skal dog være opmærksom på, at bivirkningsfrekvensen stiger betydeligt hos personer over 35 år, hvorfor risikoen for TB bør opvejes mod risikoen for behandlingsbivirkninger og den forventede compliance. Man kan ofte nøjes med kontrolrøntgen af lungerne hhv. 6 og 12 måneder efter udsættelse for smitte.

1.5.1. Undersøgelse af personale der arbejder på tuberkulose afdelinger

Personalet, som udelukkende bør bestå af ikke-immundefekte personer, skal tilbydes røntgenkontrolundersøgelse af lunger en gang om året. Personer, der ikke tidligere er BCG-vaccineret, og som ikke reagerer på tuberkulintest, bør tilbydes BCG-vaccination.

1.5 VACCINATION MOD TUBERKULOSE

BCG-vaccinen er den eneste markedsførte vaccine mod TB i Danmark og den indeholder levende *Mycobacterium bovis* BCG (Bacille Calmette-Guérin) bakterier, som er en svækket variant af *M. bovis*. Rutinemæssig BCG-vaccination af skolebørn ophørte i Danmark i slutningen af firserne, men på forskellige tidspunkter i de enkelte amter. Personer født i Danmark efter 1975-1980 er ikke vaccinerede.

Vaccinen skal kun gives én gang og injiceres intra-dermalt (dosis til voksne 0,1 ml . til børn under 1 år 0,05 ml). Vaccinationen gives med særlig sprøjte og kanyle på venstre overarm ved bageste musculus deltoideus rand, ca. 1/3 muskellængde oppe.

Ved injektionen opstår en blære på injektionsstedet, der dannes her et lille sår, der heler op over nogle uger og efterlader et lille, fladt ar (billedinstruktion se: <http://www.ssi.dk/sw3567.asp>).

I sjældne tilfælde kan der dannes absces på injektionsstedet eller i de regionale lymfeknuder. Vaccinen giver en delvis beskyttelse mod TB, som anses for at være rimelig høj mod TB-meningit og dissemineret TB hos børn. Vaccinens beskyttelse er højst 75% i 10-15 år.

Der synes ikke at være effekt af vaccinationen ud over 15 år.

Uvaccinerede personer, især børn, der opholder sig i mere end 6 måneder i TB-endemiske områder skal vaccineres (foretag evt. individuel risikovurdering). Undtaget er:

- Patienter med feber på det planlagte vaccinationstidspunkt.
- Vaccination med anden levende vaccine indenfor 4 uger.

- Immundefekt/immunsvækkelse.
- Gravide/ammende.

Kun tuberkulin -negative+(0-2 mm / 2TU) tilbydes vaccination.

Revaccination anbefales ikke.

1.6. RESTRIKTION FRAGMENT LENGTH POLYMORFI (RFLP)

Udføres rutinemæssigt af SSI på TB der dyrkes første gang. Det er en mikrobiologisk undersøgelse af DNA fra TB-bakterier . en slags -fingeraftryksanalyse+

Undersøgelsen kan laves med flere forskellige metoder, og resultatet kan (med forbehold) benyttes i forbindelse med smitteopsporing/ epidemiologisk smittekæde-udredning. Samme mønster (CLUSTER) hos to patienter med kendt kontakt til hinanden øger sandsynligheden for smitteoverførsel eller fælles smitekilde. Forskellige mønstre hos 2 TB patienter udelukker smitteoverførsel imellem dem.